

Ю.Г. Расуль-Заде¹, А.А. Климашкин¹, Р.Р. Каюмова²

Допплерометрические показатели кровотока в перешейке аорты плода и их ассоциации с синдромом ограничения роста плода и другими перинатальными исходами

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан²Horev Medical Center, г. Ташкент, Узбекистан

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):28-32; doi 10.15574/PP.2018.76.28

Синдром ограничения роста плода (СОРП) представляет собой одно из серьезных и недостаточно изученных осложнений гестации. До сих пор ни один из ультразвуковых параметров, используемых для скрининга патологии, не является общепризнанным. Это стимулирует дальнейший поиск маркеров скрининга и ранней диагностики СОРП.

Цель — изучить индексы кровотока в перешейке плода и возможные их ассоциации с перинатальными исходами.

Пациенты и методы. На базе родильного комплекса 4 Городской клинической больницы имени И. Иргашева (г. Ташкент) проведено проспективное когортное исследование. Участницами стали 74 женщины с беременностью, осложненной развитием СОРП, и 71 женщина, родившая ребенка с нормальной массой тела.

Результаты. В группе с СОРП наблюдалось снижение объема околоплодной жидкости и повышение скорости кровотока в пупочной артерии ($P < 0,001$). При исследовании кровотока в перешейке аорты отмечалось повышение индексов в AoI PI и AoIRI (P — соответственно 0,0063 и 0,0016), а также EDV, TAMXV, IFI (P — соответственно 0,0004, 0,0249 и 0,0412). Анализ площади под кривой (AUC) показал, что прогнозирование перевода новорожденных в палату интенсивной терапии при изменении диастолической скорости кровотока в перешейке аорты составило 0,423 (Ст. ОШ=0,046; 95% ДИ, 0,195–0,499). Прогнозирование низких оценок по шкале Апгар на 5-й минуте показало, что AUC для AoIFI и AoIRI имела значение соответственно 0,875 (Ст. ОШ=0,070; 95% ДИ, 0,738–1,000) и 0,829 (Ст. ОШ=0,072; 95% ДИ, 0,687–0,971). Параметры доплерометрии перешейка аорты, позволяющие со статистической значимостью прогнозировать внутриутробную гибель плода, в нашем исследовании не выявлены. Анализ модели бинарной логистической регрессии показал, что диастолический кровоток в перешейке аорты независимо ассоциировался с СОРП, объемом амниотической жидкости и систоло-диастолическим соотношением в артерии пуповины.

Выводы. Изучение кровотока в перешейке аорты представляется очень перспективным для выявления плодов с высоким риском развития СОРП, однако для выяснения действительной клинической значимости этого параметра необходимо провести более масштабные работы в формате рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: синдром ограничения роста плода, перешеек аорты, доплерометрия.

Aortic isthmus doppler indices and their associations with intrauterine growth restriction and other perinatal outcomes

Y.G. Rasoul-Zadeh¹, A.A. Klimashkin¹, R.R. Kayumova²¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan²Horev Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) is still considered as one of the most serious and poorly understood complication of pregnancy. None of the ultrasound parameters traditionally used for this condition screening is still generally accepted. This stimulates further search for IUGR markers of screening and early diagnosis.

Purpose — to study fetal aortic isthmus Doppler in dices and to reveal possible associations with perinatal outcomes.

Patients and methods. This prospective cohort study was performed at maternity house based on Tashkent City Hospital No. 4 named after I. Irgashev, Study involved 74 women with IUGR and other perinatal outcomes fetuses and 71 women with normal pregnancies.

Results. In IUGR group we found reduction of amniotic fluid volume and increased umbilical artery blood flow ($P < 0,001$). Study of aortic isthmus (Ao I) blood flow indices shows increase of AoI PI and AoI RI ($P=0,0063$ and $0,0016$ respectively) as well as increase of EDV, TAMXV, IFI ($P=0,0004$, $0,0249$ and $0,0412$ respectively). Area under curve (AUC) of AoI EDV for prediction of newborn intensive care unit transfer was $0,423$ (Standard error = $0,046$; 95% CI $0,195-0,499$). AoI IFI and AoI RI had AUC for low 5 minute Apgar score prediction $0,875$ (Standard error = $0,070$; 95% CI $0,738-1,000$) and $0,829$ (Standard error = $0,072$; 95% CI $0,687-0,971$) respectively. Our results could not demonstrate that aortic isthmus dopplerometry could predict fetal demise. Binary regression model analysis shows that aortic isthmus diastolic blood flow was independently associated with IUGR, amniotic fluid volume, and umbilical artery SD ratio.

Conclusions. Aortic isthmus blood flow study is seems to be a very promising in identifying fetuses with a high risk of IUGR. However, to clarify clinical significance of this parameter, more extensive research is needed in a format of randomized controlled trial.

Key words: intra uterine growth restriction, aortic isthmus, Doppler.

Допплерометричні показники кровотоку в перешейку аорти плода та їх асоціації із синдромом обмеження росту плода та іншими перинатальними наслідками

Ю.Г. Расуль-Заде¹, О.О. Климашкин¹, Р.Р. Каюмова²¹Ташкентський педіатричний медичний інститут, Узбекистан²Horev Medical Center, м. Ташкент, Узбекистан

Синдром обмеження росту плода (СОРП) є одним із серйозних і недостатньо вивчених ускладнень гестації. До сих пір жоден із ультразвукових параметрів, які використовуються для скринінгу патології, не являється загально визнаним. Це стимулює подальший пошук маркерів скринінгу і ранньої діагностики СОРП.

Мета — вивчити індекси кровотоку в перешейку плода та можливі їх асоціації з перинатальними наслідками.

Пацієнти та методи. На базі пологового комплексу 4 Миської клінічної лікарні імені І. Іргашева (м. Ташкент) проведено проспективне когортне дослідження. Учасницями стали 74 жінки з вагітністю, ускладненою СОРП, та 71 жінка, що народила дитину з нормальною масою тіла.

Результати. У групі із СОРП спостерігалось зниження об'єму навколоплідної рідини та підвищення швидкості кровотоку в пуповинній артерії ($P < 0,001$). При дослідженні кровотоку в перешейку аорти відмічалось підвищення індексів в AoI PI та AoIRI (P — відповідно 0,0063 і 0,0016), а також EDV, TAMXV, IFI (P — відповідно 0,0004, 0,0249 і 0,0412). Аналіз площі під кривою (AUC) показав, що прогнозування переведення новонароджених до палати інтенсивної терапії в разі зміни діастолічної швидкості кровотоку в перешейку аорти становило 0,423 (Ст. ВШ=0,046; 95% ДІ, 0,195–0,499). Прогнозування низьких оцінок за шкалою Апгар на 5-й хвилині показало, що AUC для AoIFI і AoIRI мала значення відповідно 0,875 (Ст. ВШ=0,070; 95% ДІ, 0,738–1,000) та 0,829 (Ст. ВШ=0,072; 95% ДІ, 0,687–0,971). Параметри доплерометрії перешейку аорти, що дають змогу зі статистичною значущістю прогнозувати внутрішньоутробну загибель плода, в нашому дослідженні не виявлені. Аналіз моделі бинарної логістичної регресії показав, що діастолічний кровоток у перешейку аорти незалежно асоціювався із СОРП, об'ємом амніотичної рідини та систоло-діастолічним співвідношенням в артерії пуповини.

Висновки. Вивчення кровотоку в перешейку аорти є дуже перспективним для виявлення плодів із високим ризиком розвитку СОРП, однак для з'ясування дійсної клінічної значущості цього параметра необхідно провести більш масштабні роботи у форматі рандомізованих клінічних досліджень.

Ключові слова: синдром обмеження росту плода, перешийок аорти, доплерометрія.

Введение

Синдром ограничения роста плода (СОРП) представляет собой одно из серьезных осложнений гестации, которое до сих пор относится к числу плохо понимаемых и недостаточно изученных состояний. Патология характеризуется снижением динамики внутриутробного роста, присущей конкретному этапу гестации, невозможностью реализовать заложенный генетический потенциал роста [2]. К настоящему моменту большинство исследователей сходятся во мнении, что одним из наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с развитием неблагоприятных перинатальных исходов при СОРП, является гестационный срок манифестации состояния [5]. Так как до сих пор клиническое ведение каждого случая сводится к выбору наиболее оптимального срока родоразрешения, поиск методов скрининга, мониторинга и диагностики, в целях улучшения исходов родов для плода, остается насущной проблемой современного акушерства.

На современном этапе в качестве инструментов скрининга используется несколько ультразвуковых параметров, однако ни один из них не является общепризнанным. Это приводит к необходимости поиска дополнительных параметров, которые могли бы служить методом скрининга и/или позволили бы проводить более точную и/или раннюю диагностику СОРП [8].

В этом плане наиболее надежными являются доплерометрические характеристики кровотока в венозном протоке (DV). Несмотря на это, практическое применение этого маркера ограничено из-за относительно высокого процента ложно положительных результатов и чувствительности для случаев перинатальной смертности [3].

Недавно появились некоторые публикации о возможном значении доплерометрических показателей кровотока в перешейке аорты плода для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при СОРП. Кроме того, по результатам некоторых исследований, индекс производительности миокарда (MPI) позволяет выявить динамику развития СОРП и имеет корреляционную связь с биохимическими маркерами тяжести этого состояния. В целом, кардиоваскулярный кровоток у доношенных плодов с малым весом для данного гестационного срока (МВГС) до сих пор малоизучен [6, 10].

Цель исследования — изучить индексы кровотока в перешейке плода и возможные их ассоциации с перинатальными исходами.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование на базе родильного комплекса 4 Городской клинической больницы имени И. Иргашева (г. Ташкент) в 2017–2018 гг. Участницами исследования стали 74 женщины с беременностью, осложненной СОРП, и 71 женщина, родившая ребенка с нормальной массой тела.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Принадлежность выборки к закону нормального распределения проверена с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для описания демографических характеристик, доплерометрических измерений рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал, а также, в некоторых случаях, процентное отношение. Для выявления переменных, надежно ассоциирующихся с изучаемой патологией плода, построена модель бинарной логистической регрессии. Расчет ложно положительной фракции для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов проведен с помощью ROC-анализа, а диагностическая мощность доплерометрических характеристик определена путем сравнения площади под ROC-кривой. Результаты считались достоверными при $P < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета Stata V14.2 (StataCorp LLC).

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические характеристики участниц исследования и некоторые перинатальные исходы представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1, характеристики обеих групп к началу исследования были сопоставимы по таким критериям, как возраст беременной, паритет, срок гестации на момент проведения ультразвукового исследования (УЗИ).

Вместе с тем беременные с СОРП были родоразрешены раньше участниц с нормовесными плодами. Стоит отметить, что новорожденных с СОРП с большей частотой переводили в отделение реанимации и интенсивной

Таблица 1

Демографические характеристики женщин и некоторые перинатальные исходы

Показатель	СОРП (n=71)	Группа контроля (n=74)	P
Возраст (г)	26,39±4,51	24,73±3,08	0,158
Паритет	1,87±0,97	1,82±0,73	0,842
Гестационный срок на момент УЗИ (нед.)	36,3 (26,5–40,2)	36,4 (31,1–40)	0,121
Гестационный срок на момент рождения (нед.)	37,39±1,33	38,5±0,78	<0,001
Вес при рождении	2860,0±194,3	3460,7±378,8	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <7	7 (14,89%)	1 (2,13%)	0,002
Кесарево сечение	44 (59,5%)	31 (43,7%)	0,057
Внутриутробная гибель	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,817
Интранатальная гибель	0	0	1,0
Постнатальная гибель	1 (1,4%)	0	1,0
Перевод новорожденного в ОРИТ	8 (17,02%)	0	0,002
Нахождение в ОРИТ >14 дней	1 (1,4%)	0	1,0

Таблица 2

Показатели доплерометрических измерений в AoI и UA, а также объем околоплодной жидкости в группах исследования

Показатель	СОРП (n=71)	Стандартное отклонение	Группа контроля (n=74)	Стандартное отклонение	P
AFV	68,77	10,26	117,65	14,3	<0,0000
UASD	2,37	0,29	2,08	0,19	0,0002
AoIPI	2,16	0,28	2,42	0,32	0,0063
AoI RI	0,84	0,01	0,83	0,01	0,0016
AoI PSV	81,94	13,39	87,92	4,9	0,0554
AOI EDV	12,6	2,81	16,14	3,35	0,0004
AoI TAMXV	34,7	4,9	38,27	5,39	0,0249
IFI	1,14	0,05	1,17	0,05	0,0412

терапии (ОРИТ). Зарегистрировано по одному случаю антенатальной гибели плода в обеих группах (P=0,817). В группе с СОРП отмечена антенатальная гибель плода мужского пола на 30-й неделе гестации. Масса плода составила 1100 г, причем за неделю до экзетуса на доплерометрии не выявлено никаких отклонений в кровотоке. В группе контроля на 39-й неделе гестации отмечена гибель плода женского пола весом 3100 г. Аналогично и в этом случае доплерометрия проведена за 2 недели до экзетуса, где также не выявлено нарушений кровотока.

В таблице 2 показаны данные измерений кровотока в перешейке аорты (AoI) и маточной артерии (UA), а также объем околоплодной жидкости (AFV) в группах исследования.

По сравнению со здоровыми беременными, в группе с СОРП обнаружено статистически значимое снижение объема околоплодной жидкости с одновременным повышением скорости кровотока в пупочной артерии (P<0,001 для обоих параметров). В группе с СОРП также выявлено 2 случая отсутствия диастолического кровотока в UA и 9 случаев отсутствия

диастолического кровотока в AoI. В группе с СОРП отмечено повышение полуколичественных индексов в AoI (PI и RI), (P – соответственно 0,0063 и 0,0016).

Количественный анализ и оценка скоростных и временных (абсолютных) показателей AoI показали, что в группе с (СОРП) выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока (PSV), диастолической скорости кровотока (EDV), усредненной за цикл максимальной скорости кровотока (TAMXV) и индекса кровотока в перешейке (IFI). По сравнению с группой здоровых, обнаружены статистически значимые различия в средних показателях EDV, TAMXV, IFI (P – соответственно 0,0004, 0,0249 и 0,0412). Как пиковая систолическая скорость кровотока, так и PI и RI не выявили статистически значимой разницы между группами.

Анализ площади под кривой (AUC) показал, что прогнозирование перевода новорожденных в ОРИТ при изменении диастолической скорости кровотока в перешейке аорты составило 0,423 (Ст. ОШ = 0,046; 95% ДИ 0,195–0,499), (табл. 3).

Таблица 3

Анализ площади под ROC-кривой для прогнозирования перинатальных исходов

Допплеро-метрический показатель	Перевод новорожденных в ОПРП			Низкая оценка по Апгар на 5-й минуте			Развитие СОРП		
	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ
UAS/D	0,753	0,067	0,622–0,885	0,415	0,110	0,197–0,632	0,826	0,071	0,688–0,965
AoI PI	0,595	0,199	0,204–0,985	0,287	0,232	0,000–0,740	0,394	0,086	0,227–0,562
AoI PSV	0,256	0,209	0,000–0,666	0,854	0,071	0,714–0,993	0,389	0,092	0,208–0,570
AoI TAMXV	0,463	0,176	0,119–0,808	0,482	0,178	0,133–0,831	0,313	0,080	0,157–0,470
IFI	0,174	0,151	0,000–0,470	0,875	0,070	0,738–1,000	0,302	0,079	0,147–0,457
AoI RI	0,829	0,072	0,687–0,971	0,170	0,072	0,029–0,313	0,829	0,072	0,687–0,971
AOI EDV	0,423	0,046	0,195–0,499	0,762	0,100	0,565–0,959	0,222	0,070	0,086–0,359

Таблица 4

Связь между доплерометрическими показателями и развитием СОРП (результаты анализа модели логистической регрессии)

Допплерометрический показатель	Корректированное ОШ	P	95% ДИ
AFV	1,089	<0,001	1,059–1,121
UA S/D	0,230	0,012	0,073–0,723
AoI EDV	1,173	0,006	1,048–1,314

Прогнозирование низких оценок по шкале Апгар на 5-й минуте показало, что площадь под кривой для IFI и RI в перешейке аорты составила соответственно 0,875 (Ст. ОШ = 0,070; 95% ДИ 0,738–1,000) и 0,829 (Ст. ОШ = 0,072; 95% ДИ 0,687–0,971). Параметры доплерометрии перешейка аорты, позволяющие со статистической значимостью прогнозировать внутриутробную гибель плода, в нашем исследовании не выявлены.

При включении доплерометрических показателей в модель бинарной логистической регрессии обнаружено, что диастолический кровоток в перешейке аорты независимо ассоциировался с СОРП (корректированное ОШ 1,173; 95% ДИ 1,048–1,314; P=0,006), а также с объемом амниотической жидкости и систола-диастолическим соотношением в артерии пуповины (табл. 4). Анализ площади под кривой показал, что AUC диастолического кровотока (EDV) в AoI в прогнозировании СОРП составила 0,327 (P<0,001; 95% ДИ 0,240–0,414).

Выявление доплерометрических нарушений на ранних стадиях развития внутриматочной гипоксии могло бы стать ключевым звеном диагностики СОРП. Известно, что развитие ацидоза и гипоксии плода может предшествовать нарушению доплерометрических показателей [11].

В нескольких работах показано, что при СОРП изменения в кровотоке перешейка аорты происходят на 1–2-й недели раньше развития нарушений в артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке.

Отмечается повышение индексов кровотока в перешейке аорты у плодов с малой к гестационному сроку массой в конце беременности [1, 7]. Ретроградный кровоток в этом сосуде присутствует почти во всех случаях, когда регистрируется плацентарная недостаточность с нарушениями доплерометрических показателей артерии пуповины. В нашей работе у плодов с СОРП при нормальных показателях кровотока в артериях пуповины обнаружены нарушения кровотока в перешейке аорты.

В экспериментах, проведенных на овцах, незадолго до развития гипоксии в церебральных структурах плода обнаружены изменения кровотока в перешейке аорты. В этой связи сделаны выводы о более раннем развитии патологической резистентности кровотока в перешейке аорты, по сравнению со сроками изменений в плацентарном ложе и пупочной артерии [9]. Ретроградный кровоток в перешейке аорты наблюдается и в случаях, когда кровоток в сосудах пуповины сохраняется в пределах нормы. Известно, что ретроградный кровоток имеет сильную корреляционную связь с неблагоприятными перинатальными исходами [1]. Хотя в нашем исследовании не выявлены такие случаи, мы показали, что изменения показателя AoI EDV ассоциируются с развитием СОРП. В работе DelRi'o et al. абсолютная скорость кровотока в перешейке аорты у плодов с СОРП снижена вне зависимости от тяжести состояния, что объясняется динамической связывающей ролью AoI между право- и левосторонней сосудистой системой. Авторы также констатируют, что изменения

в перешейке аорты представляют собой не просто гемодинамические нарушения, но и являются ранним ответом на развитие плацентарной недостаточности [4].

Выводы

У плодов с СОРП обнаружено снижение показателей AoI EDV и TAMXV с одновременным повышением полуколичественных параметров IFI и RI. Это может свидетельствовать о том, что при СОРП, для сохранения оптимального уровня оксигенации головного мозга, основной объем кровотока перераспределяется краниально от диафрагмы. Таким образом, реализуется эффект протекции головного мозга.

При сравнении групп с СОРП и здоровых обнаружены достоверные различия в сроках родоразрешения, весе при рождении, частоте

перевода в ОРИТ. Одновременно не показаны различия в оценках по шкале Апгар.

К сожалению, обратное развитие (в сторону улучшения) плацентарной недостаточности невозможно, а плоды с СОРП нуждаются в лечении, проводимом внутриутробно. Пока продолжается поиск эффективной терапии, лучшим подходом в тактике ведения беременных с СОРП является выявление плодов с высоким риском развития патологии и выбор сроков родоразрешения. С этой точки зрения изучение кровотока в перешейке аорты представляется очень перспективным, однако для выяснения действительной клинической значимости этого параметра необходимо провести более масштабные работы в формате рандомизированных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acharya G, Tronnes A, Rasanen J. (2011). Aortic isthmus and cardiac monitoring of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol.* 38 (1): 113–125, vi-vii. doi: 10.1016/j.clp.2010.12.006.
2. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. (2018). Definitions of fetal growth restriction in existing literature over time. doi: 10.1002/uog.19189.
3. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. (2014). A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 211 (6): 669. e661-610. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.022.
4. Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bannasar M, Olivella A, Palacio M, Gratacos E. (2008). Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31 (1): 41–47. doi: 10.1002/uog.5237.
5. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. (2018). Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 49: 117–126. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002.
6. Henry A, Alphonse J, Tynan D, Welsh AW. (2018). Fetal myocardial performance index in assessment and management of small-for-gestational-age fetus: a cohort and nested case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 51 (2): 225–235. doi: 10.1002/uog.17476.
7. Kennelly MM, Farah N, Hogan J, Reilly A, Turner MJ, Stuart B. (2012). Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39 (4): 414–420. doi: 10.1002/uog.9076.
8. Khanduri S, Chhabra S, Yadav S, Sabharwal T, Chaudhary M, Usmani T, Sharma H. (2017). Role of Color Doppler Flowmetry in Prediction of Intrauterine Growth Retardation in High-Risk Pregnancy. *Cureus.* 9 (11): e1827. doi: 10.7759/cureus.1827.
9. Rolland PH, de Lagausie P, Stathopoulos E, Lepretre O, Viudes G, Gorincour G, Guys JM. (2008). Phasic hemodynamics and reverse blood flows in the aortic isthmus and pulmonary arteries of preterm lambs with pulmonary vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 295 (6): H2231-2241. doi: 10.1152/ajpheart.00410.2008.
10. Ropacka-Lesiak M, Swider-Musielak J, Wojcicka M, Hamid A, Breborowicz GH. (2014). Retrograde diastolic blood flow in the aortic isthmus is not a simple marker of abnormal fetal outcome in pregnancy complicated by IUGR--a pilot study. *Ginekol Pol.* 85 (7): 509–515.
11. Ross MG, Amaya K. (2015). Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. *Obstet Gynecol.* 125 (3): 741. doi: 10.1097/aog.0000000000000713.

Сведения об авторах:

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223; тел. (99871)2962570.

Климашкин Алексей Александрович — ассистент каф. акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223; тел. (99871)2962570.

Каюмова Рано Рауфовна — к.мед.н., врач УЗД «Нореv Medical Center» Tashkent. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Махтумкули, 105; тел. (99871) 289 41 41.

Статья поступила в редакцию 09.09.2018 г.; принята в печать 08.12.2018 г.